

COMPOSICIÓN TÓPICA EN FORMA DE GEL PARA EL TRATAMIENTO DE QUEMADURAS DE LA PIEL

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una nueva composición para el tratamiento local de quemaduras, abrasiones, eritemas, eccemas, infecciones herpéticas, avulsiones, úlceras superficiales y toda lesión cutánea que cause esfacelo, y en particular, una composición la cual crea una película coloidal transparente sobre la lesión cubriendo las terminales nerviosas (alivio del dolor), disminuyendo la irritabilidad nerviosa, aislando del medio externo para prevenir contacto con sustancias nocivas, manteniendo la sequedad de la lesión y haciendo presión (efecto apósito) para crear un medio que permita eficaz y rápida regeneración celular; entre tanto la acción enzimática desinflama, debrida y limpia la zona.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

AMBIENTE MEDICO Y CLINICO

Las lesiones traumáticas de la piel ya sean quemaduras, escaldaduras, abrasiones, avulsiones, etc., han sido estudiadas y tratadas por la especialidad médica de cirugía plástica, avocada al tema, con perspectiva científica e investigaciones referentes.

La cirugía reconstructiva y quemados, ciencia aplicada que forma parte de la especialidad de cirugía plástica, es el área donde el médico especialista se dedica a reconstruir tejidos, ~~tratar las quemaduras y reparar la cubierta de piel~~ cuando ésta se pierde.

COPIA DE CONFIRMACION

En el caso de las lesiones cutáneas superficiales y quemaduras, aunque se conoce claramente su fisiopatología, aún iniciando el siglo XXI no existe un consenso en el tratamiento de las mismas demostrando el desconocimiento profundo del tema y una gran parte de médicos se guía en forma empírica o por información muy básica.

Esto ha hecho que en este campo de la medicina infinidad de productos de diferentes orígenes se apliquen, se vendan y se indiquen como tratamiento, desde sustancias empíricas, yerbas, café, clara de huevo, aloe vera, mucílagos, etc., hasta taninos, mercurios y antibióticos tópicos son la gama de sustancias usadas para tratar las lesiones de piel por quemaduras (o abrasiones) demostrando la falta de unanimidad de criterio al respecto.

Ha sido popular el enfoque hacia métodos de terapia antibiótica y cicatrizante con diversidad de sustancias entre las que se destacan sulfas, furazolidona, tetraciclina, gentamicina, mercuriocromo, factor de crecimiento epitelial y taninos, con resultados conocidos y estudiados. Sin embargo, el tratamiento de los síntomas principales (dolor, inflamación, efecto debridante) en forma local no ha recibido atención farmacológica importante.

Sustancias antibióticas como la sulfadiazina de plata, el furacin (fucidin), terramicina y otras de diferente tipo han tratado de ocupar este espacio en la terapéutica médica.

La de mayor éxito es sin duda la sulfadiazina de plata, que posee el mayor mercado. Pero que, científicamente hablando, es un producto imperfecto para manejar lesiones cutáneas dérmicas no infectadas.

El concepto básico es que estas lesiones se recuperan por sí solas (epitelizan) úsese la sustancia que se use, siempre y cuando no haya complicaciones.

La filosofía es dar confort al paciente mientras el propio organismo ejerce sus procesos de cicatrización.

QUEMADURAS Y AVULSIONES

Se define una quemadura como la lesión de la piel ocurrida por una transferencia de energía de una fuente térmica al cuerpo lo suficientemente intensa para causar daño, que puede ocurrir por conducción directa (calórica), lesión química o radiación electromagnética (eléctrica).

Las manifestaciones clínicas inmediatas en la quemadura son cambios en la coloración desde eritema hasta necrosis, dolor intenso en casos superficiales y presencia de líquidos orgánicos por transudado.

La quemadura ocurre cuando las células cutáneas han sido destruidas por el calor, liberan sustancias químicas que estimulan los nervios causando dolor, originan pérdida de continuidad de la piel con exposición de los elementos subyacentes y, dependiendo Del grado de profundidad, pérdida de líquidos por evaporación.

El mecanismo de curación de una quemadura es similar al de una herida o una abrasión; en segundo grado se forman ampollas de suero que actúan como cubierta protectora y bajo ella una nueva capa de piel se forma de los bordes de la quemadura.

Si la quemadura es muy grande o permanece expuesta, hay facilidad para que entren bacterias.

En consecuencia muchos factores entran en juego como lo son la pérdida de continuidad cutánea, la necrosis (muerte) del sector cutáneo afectado, dolor intenso, la respuesta hidroelectrolítica del organismo, inflamación por presencia de líquidos y químicos, enrojecimiento por vasodilatación y la posterior posibilidad de colonización bacteriana.

De igual manera los mecanismos de defensa contra el calor se ponen en juego: sudoración copiosa para bajar temperatura por evaporación con pérdida de líquidos, disipación del calor por vasodilatación y resistencia de los tejidos al calor o radiación (principalmente músculo y piel, los nervios y vasos son muy sensibles). Se considera que hasta los 44° no hay lesión celular a menos que la exposición sea muy prolongada.

EPIDEMIOLOGÍA

La quemadura es una de las lesiones más frecuentes que ocurren a los seres humanos. En los EEUU entre 3.5 a 4 millones de personas visitan al médico al año para diagnóstico y tratamiento de quemaduras.

La quemadura ocupa un alto porcentaje de la consulta de urgencias de hospitales y consultorios, 8 de cada 10 personas tienen algún tipo de quemadura durante el año, siendo el 95% de todas las quemaduras de manejo ambulatorio o casero.

En el momento que ocurre la quemadura y hay muerte celular, se inicia una serie de eventos que tienen similitud con las heridas:

1- inflamación: es la reacción aguda normal de los tejidos después de la lesión, la respuesta inmediata es vasoconstricción por estímulo nervioso y por trombosis.

2- sigue una vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar en las siguientes 12 a 48 horas según el grado de lesión, con salida del fluido sanguíneo o plasma que contiene proteínas, electrolitos y agua.

La proteína principal es la albúmina que da la presión oncótica (retención de líquidos) del plasma y que pasa al espacio extravascular en la quemadura reteniendo líquidos en lo que se denomina edema.

En la migración celular, por el aumento de la permeabilidad capilar, llegan células especializadas en la respuesta a daños: leucocitos (macrófagos y neutrófilos (células blancas inmunes de la circulación) encargados de la limpieza y desinfección del área, sistema de defensa contra bacterias y eliminación de células muertas).

Respecto a las sustancias químicas, de las células muertas, del plasma y de los neutrófilos se producen una serie de sustancias químicas: euglobina (permeabilidad capilar), catecolaminas leucotaxina, bradiquinina, calidina, calicreina, histamina, serotonina, y prostaglandinas, todas sustancias que ocasionan estimulación nerviosa, actividad inmune celular, vasodilatación, migración celular (quimiotaxis) y otros cambios relacionados con la inflamación.

CLASIFICACION DE LAS QUEMADURAS

Es importante conocer la clasificación de las quemaduras de acuerdo a su profundidad cutánea, etiología y extensión.

Las quemaduras se clasifican según parámetros de diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

a) PROFUNDIDAD

Se divide en tres grados:

-primer grado:

Primer Grado Superficiales: En las que solo se afectan las capas más externas de la epidermis o capa córnea. Se caracteriza por un eritema o color rojo, dolor intenso, calor local, sensibilidad al aire, al contacto y curación espontánea en tres o cuatro días. Pueden ocasionar hiperpigmentación de la piel. Un ejemplo es la quemadura de sol: sana en pocos días sin dejar cicatriz.

-segundo grado :

Superficial: lesión parcial o completa de la epidermis pero con los anexos e indentaciones epidérmicas intactas, hay dolor intenso, eritema, flictenas, llenado capilar rápido, piel todavía suave. Un ejemplo son las escaldaduras las cuales regeneran en 8 días.

Profunda: destrucción completa de la epidermis (incluido el estrato germinativo) y parte de la dermis, flictenas, tono rosado pálido, dolor moderado (por destrucción nerviosa), piel dura y acartonada, llenado capilar lento y curación demorada originándose en los anexos (pelos y glándulas), y casi siempre deja cicatriz. Un ejemplo son los vapores o flamazos, en cuyo caso regeneran en 16 días.

-tercer grado:

Hay un compromiso total de la piel, no hay regeneración celular, piel blanca, dura, insensible, acartonada, seca, sin edemas y puede comprometer órganos

distintos a la piel, como por ejemplo, quemaduras eléctricas, químicas, y fuego directo.

Estas lesiones siempre necesitan atención médica especializada.

Las quemaduras de primero y segundo grado superficial son las que tienen curación espontánea y son el objeto principal de la aplicabilidad de la composición de la presente invención.

ETIOLOGÍA

Determinar el origen de la quemadura es muy importante para definir la intensidad de la lesión, su tratamiento y pronóstico.

Las quemaduras solares, biológicas, vapores, flamazos y escaldaduras causan las quemaduras más superficiales, las quemaduras por fuego directo y químicas causan quemaduras intermedias y las quemaduras por contacto, deflagración y eléctricas son las más graves.

CONSIDERACION Y DISPOSICION DE LAS QUEMADURAS

-QUEMADURAS EXTENSAS:

Quemaduras críticas:

Son aquellas de más del 25% en el adulto y más del 10% en niños y con más del segundo grado en profundidad. Aparte de las lesiones locales como necrosis, dolor, vasculitis, edema, transudado y sobreinfección, hay compromiso sistémico en el cual se presentan reacciones inmunológicas, vasodilatación, salida de los líquidos al espacio intersticial, pérdida de proteínas, desechos por necrosis, sepsis general y compromiso de los sistemas vascular y urinario. En estos casos el manejo

del paciente es exclusivamente médico y hospitalario con reposición de líquidos, proteínas y electrólitos, cuidados hospitalarios de las heridas y sistemas afectados (vías aéreas) y en casos de profundidad tratamientos quirúrgicos con injertos, colgajos y procedimientos de cirugía reconstructiva. Son pacientes que curan lentamente y pueden estar mucho tiempo en el hospital. Hay secuelas de cicatrices hipertróficas, deformidades y pérdida de pelo. Son de especial cuidado los pacientes que han inhalado humo por llevar a lesión de vías respiratorias, insuficiencia y muerte. El manejo antibiótico tanto de la herida como en general es imprescindible porque todo paciente con quemadura extensa padece de sobreinfección.

-QUEMADURAS PEQUEÑAS, MENORES Y SUPERFICIALES

Se considera una quemadura superficial aquella que puede ser tratada ambulatoriamente en casa o consultorio sin complicaciones y que no pasa del 25% sct y de segundo grado superficial en adultos, y del 10% y segundo grado superficial en niños.

De acuerdo a los parámetros establecidos, son quemaduras en que no hay compromiso hidroelectrolítico del organismo, el compromiso inmunológico y vascular es pequeño, y no hay infección excepción hecha de situaciones sobreagregadas.

En estos casos el tratamiento se enfoca a prevenir una sobreinfección, pérdida de líquidos, desinflamar la zona, dar comodidad, dar analgesia, limpiar la zona, cubrir el área quemada y protegerla del medio ambiente mientras actúan los procesos intrínsecos de curación.

Si una quemadura es pequeña, no es profunda y no está complicada, el tratamiento es cubrir la zona, limpiarla,

inspeccionarla, lavarla, quitar el dolor y debridarla; previniendo la sobreinfección y permitiendo que haya una reepitelización y curación total en un período máximo de 3 a 5 días; se evita el uso de analgésicos, sustancias antibióticas y otros productos para cubierta local. Para este tratamiento local de la quemadura es que se ha diseñado la nueva composición objeto de la presente invención.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LAS QUEMADURAS

Los objetivos del tratamiento local de las quemaduras son proteger contra la infección y el trauma, disminuir el dolor, desinflamar, y acelerar la remoción de tejido desvitalizado mientras se promueven métodos que aceleren la cicatrización. Las quemaduras superficiales que epitelizan más rápidamente lo hacen con menor cicatriz.

Actualmente, la metodología más común para tratar las quemaduras superficiales en general incluye el uso de agentes antimicrobianos tópicos. Con preferencia, la sulfadiazina de plata (SSD). Este medicamento se desarrolló en los años 60 y es efectivo para controlar el crecimiento microbiano en la quemadura a medida que la escara se separa. La SSD tiene una molécula hidrofóbica que hace que la aplicación de la crema induce la acumulación de cantidades significativas de exudados proteínicos en la superficie de la herida.

Estos exudados se denominan PSEUDOESCARA. Hay que realizar esfuerzos para retirar esta pseudoescara que es una fuerte capa de material en la superficie de la quemadura, o de lo contrario paradójicamente puede progresar la colonización bacteriana. Por lo tanto el uso de SSD en quemaduras requiere ~~acompañamiento de debridamiento quirúrgico periódico~~ para remover la escara y los residuos proteínicos necróticos acumulados.

El proceso de epitelización requiere un lecho limpio de la quemadura libre de desechos, requiriendo en el caso de la SSD la remoción de tejido necrótico que desafortunadamente puede ser extremadamente doloroso y estresante para el paciente, y requiere el uso de grandes dosis de analgésicos.

Las proteasas endógenas son producidas por varias células en una quemadura. Estas enzimas promueven la licuefacción y remoción del tejido necrótico; los residuos proteicos desvitalizados deben ser removidos para permitir que las células epiteliales sean capaces de migrar y reparar la superficie de la quemadura. Las colagenasas son proteasas (enzimas) de producción intrínseca que actúan exclusivamente sobre el colágeno desnaturalizándolo y haciéndolo más fácilmente degradable por proteasas menos específicas.

Durante varias décadas se han hecho preparaciones de proteasas exógenas para acelerar el proceso de debridamiento de las quemaduras y lesiones aumentando la tasa de degradación proteica local y por consiguiente agilizar el proceso de epitelización. Esto traduce en disminución de la intensidad de la lesión, menos horas de cuidado de la lesión, y menos malestar para el paciente. La colagenasa exógena se consigue en una preparación enzimática derivada de la bacteria *clostridium histolyticum*.

DOLOR Y TRAUMA SOBRE LA QUEMADURA O ABRASION SUPERFICIAL

En el 12° congreso anual de la Asociación Europea de Manejo de Heridas celebrado en Granada, España el 23-25 de mayo del 2002, los asistentes concluyeron que la prevención del maltrato o trauma sobre una lesión (curaciones) y la prevención del dolor del paciente fueran considerados los elementos más importantes concernientes al cuidado de una

lesión. La remoción de apósitos causa el dolor más grande y un apósito libre de dolor y que no cause trauma es la característica más altamente deseada.

FUNCIÓN DE LAS ENZIMAS PROTEOLÍTICAS EN LA REPARACIÓN DE QUEMADURAS

Las lesiones de todo tipo, incluidas las quemaduras, tienen un hecho en común: todas producen una misma respuesta fisiológica. La severidad de esta respuesta varia con los diferentes grados o tipos de lesión.

La hiperemia es una respuesta fisiológica a los traumatismos, ella es seguida por la inflamación, requisito previo para la cicatrización, y posterior edema, que generalmente retarda la curación. Si el edema es excesivo, puede retardar el metabolismo tisular aumentando la posibilidad de infección, de isquemia y de cicatrices hipertróficas. Resulta conveniente emplear métodos que reduzcan el edema.

El edema representa un exceso de líquidos y restos celulares en los espacios tisulares y su eliminación depende del drenaje líquido (puede ser por presión) y de la proteolisis, es decir aumento en la eliminación de restos proteicos por enzimas proteolíticas. Está comprobado que (tribuna medica 354 1968) enzimas provenientes de la *carica papaya* reducen a un mínimo el edema asociado con inflamación en las lesiones en proceso de cicatrización hecho que se correlaciona directamente con una significativa disminución o ausencia de dolor.

PRODUCTOS QUE EXISTEN HASTA HOY PARA TRATAR LAS QUEMADURAS

Desde sustancias empíricas, yerbas, aloe vera, mucílagos, etc., hasta taninos, mercurios y antibióticos tópicos son la

gama de sustancias usadas para tratar las lesiones de piel por quemaduras (o abrasiones) demostrando la falta de unanimidad de criterio al respecto.

Tratamiento empírico como café, cebolla, clara de huevo y diferentes sustancias que vienen de la propedéutica popular son usadas además de un manejo médico establecido en base a antibióticos y sustancias que hacen costra como el mercurio cromo que tienen que asociarse a analgésicos y lubricantes para las lesiones descritas.

Se han utilizado muchos otros productos con resultados regulares, como nitrato de cerio, yodo (que ocasiona dolor), taninos, rifampicina y tratamiento triconjugado que consiste en nitrato de plata más mercuriocromo más ácido tánico. Este tratamiento tiene debilidad antiséptica y produce una escara que puede predisponer a cultivo bacteriano.

El uso de terapia antibiótica tópica en quemaduras no fue diseñado para tratar las lesiones superficiales recientes, cuyo objetivo de manejo es muy diferente. La terapia antibiótica local debe ser reservada para aquellas instancias clínicas en las cuales la sepsis de la quemadura por su magnitud será un problema significativo. El paciente con quemadura superficial reciente no se beneficiará del uso de antibióticos.

Algunos productos son:

-Mafenide: (sulfamilon) es una sulfonamida metilada (grupo sulfas) efectiva contra un amplio grupo bacteriano especialmente clostridios, penetra la escara y puede ocasionar acidosis metabólica.

-Nitrato de plata: Una sal inorgánica con pobre penetración de la lesión, ayuda a remover la escara, bajo espectro bacteriano.

-Sulfadiazina de plata: formado por sulfadiazina y nitrato de plata, penetra la escara, y es efectiva contra todo el espectro bacteriano de las quemaduras.

-Gentamicina: Usada contra la pseudomona aeruginosa, tiene rápida resistencia bacteriana.

-Nitrofurazonas tienen espectro bacteriano reducido.

-Otros: se utiliza en el mercado picrato de butesin, metatitane, aloe vera, factor de crecimiento epidérmico (producto cubano) y otras sustancias sin importancia terapéutica.

-Uso de enzimas proteolíticas: la aplicación de enzimas proteolíticas en una quemadura con sepsis local es de gran utilidad por que disrumpe la coagulación, elimina el material proteináceo acumulado que "cubre" a las bacterias de la acción antibiótica y por lo tanto aumenta la efectividad antibiótica previniendo la infección.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición tópica para el tratamiento de quemaduras y lesiones cutáneas que causen esfácelo, a partir de cada uno de los factores que origina una quemadura o abrasión superficial: dolor, para el que se diseñó la sustancia espesante como segunda piel (por lo que causa analgesia), inflamación, para la que se diseñó la enzima proteolítica con

potente efecto debridante enzimático, los cuales son los conceptos básicos del gel.

Otro objetivo de la presente invención es una composición que además de contener los componentes anteriormente mencionados, también pueda contener otros componentes para factores secundarios (no primarios) de las quemaduras, como agregar antiséptico (clorhexidina) en caso de sospecha infecciosa, úrea para mayor lubricación y anestésico (lidocaína) para lesiones dolorosas en adultos y especialmente en niños.

La sepsis de la herida quemada o quemadura se define por Teplitz como: presencia de organismos bacterianos excediendo 100 000 colonias por gramo de tejido en el tejido quemado y que estén activamente invadiendo el tejido subyacente a la quemadura (artz cap 17 pg 250).

Por un corto lapso de tiempo siguiendo a una quemadura la lesión en general es estéril hasta un promedio de 48 horas, la contaminación posterior proviene del medio externo, de la piel adyacente (saprófitos) y otras fuentes como respiratorias y heces. Es importante reconocer que la terapia antibiótica tópica esta diseñada para el control de la sepsis de la quemadura y no para el tratamiento de rutina de pequeñas quemaduras en las cuales la sepsis no es el problema.

Teniendo claro el concepto de sepsis de la herida quemada y su posibilidad de aparición o no en la fase inicial de la quemadura, se racionaliza la utilización de una terapia tópica correcta. Una sobreutilización de antibióticos tópicos puede ser contraproducente (sobretratamiento) por proliferación bacteriana saprófita.

Microbiológicamente a las pocas horas de la quemadura se inicia una colonización bacteriana superficial con una variedad de organismos especialmente cocos gram positivos (predominando el estafilococo). Esta colonización se inicia por los folículos pilosos y tejidos perifoliculares. Después de un período de 3 a 5 días predominan los organismos gram negativos que inician la invasión de los tejidos subyacentes de la quemadura. Hay diseminación por vía linfática al torrente sanguíneo. Existen algunos factores que predisponen a la sobreinfección bacteriana como son la destrucción vascular que impide el aporte de nutrientes y células inmunes, la necrosis de coagulación que va aumentando con la sobreinfección y la necrosis vascular. Se ha demostrado ampliamente que las quemaduras inhiben la respuesta inmune (necrosis vascular).

La terapia antibiótica tópica no esteriliza la quemadura, simplemente reduce el número de bacterias buscando permitir que los mecanismos inmunológicos del huésped controlen la infección.

Dado que no se erradica absolutamente la flora de la quemadura, el esfuerzo es dirigido a permitir el reemplazo de la cubierta cutánea.

Cuando existe colonización bacteriana, ésta se inicia superficialmente donde hay tejido muerto o necrótico y se profundiza progresivamente. A mayor extensión, profundidad y tiempo de ocurrencia, mayor posibilidad de infección. Son factores importantes la edad, condición nutricional e inmunológica del individuo, exposición al medio externo, inflamación persistente, localización de la lesión y detritus en la lesión. Una quemadura menor sin escara(detritus), tejidos limpios y aislada del medio externo y desinflamada tiene la mejor defensa para una sobreinfección. Es imperativo

saber que una terapia antibiótica tópica en una quemadura esta directamente dirigida al control de la aparición de sepsis en la quemadura y no como tratamiento de rutina de pequeñas quemaduras en las cuales la infección no es la amenaza o problema.

Existe actualmente un novedoso abordaje complementario diferente de la terapéutica local de las quemaduras denominado HIDROGELES, orientado a ofrecer comodidad, analgesia y alivio del dolor en corto tiempo en el área quemada o avulsionada, además de un efecto anti-inflamatorio y debridante. Tal abordaje no es una terapia antibiótica, ni está indicado para remover escaras, se trata de formar una capa suave, transparente y coloidal aislando el área y por consiguiente, previniendo sobre-infección bacteriana.

Bajo este concepto se diseñó la nueva composición de la presente invención a partir de cada uno de los factores que origina una quemadura o abrasión superficial: dolor, para el que se diseñó la sustancia espesante como segunda piel (por lo que causa analgesia), inflamación, para la que se diseñó la enzima proteolítica con potente efecto debridante enzimático, conceptos básicos del gel.

A esto también se puede sumar nuevos componentes para factores secundarios (no primarios) de las quemaduras, como agregar clorhexidina en caso de sospecha infecciosa, úrea para mayor lubricación y anestésico para lesiones dolorosas en adultos o niños.

Las indicaciones de la presente invención son para el tratamiento de lesiones de primer grado, lesiones de segundo grado superficial, no infectadas, que no sean en áreas especiales y que tengan menos del 25% de extensión.

La composición de la presente invención tiene un nuevo enfoque clínico con las siguientes características: es una película transparente, desinflamatoria, disminuye el dolor, aísla la zona lesionada, tiene poder reológico, previene la infección, es absorbente de agua y produce una epitelización rápida y eficiente.

Se trata de un gel transparente viscoso contenido en un tubo plástico diseñado para aplicar y esparcir directamente en el área afectada. Es una nueva visión fisiológica en el tratamiento tópico, sintomático y preventivo en la patología de las quemaduras o avulsiones locales, superficiales y no infectadas.

Los trabajos internacionales se han referido al efecto debridante y antiinflamatorio de la papaína, que además del efecto barrera o segunda piel son utilizados en el producto.

En el diseño de la composición de la presente invención, la mezcla, afinidades y propiedades de las sustancias descritas enfocada a la patología para la que se prepararon, dan como resultado una fórmula específica para el tratamiento de los signos y síntomas presentes en las quemaduras o avulsiones.

Esta nueva composición ofrece comodidad en su uso y aplicación, analgesia inmediata o mediata y un efecto debridante proteolítico. Forma una capa transparente que permite una visión directa de la lesión y un efecto coloidal de apósito que ejerce presión aislando inmediatamente del medio externo.

La disminución de la pérdida de líquidos, el sencillo manejo y la movilidad de la zona afectada conllevan a una prevención efectiva de las sobreinfecciones y rápido crecimiento de tejido. La composición ofrece también otras ventajas como es

su fácil aplicación y remoción, estar libre de efectos adversos para el paciente, no ser tóxico para los tejidos, indoloro a su aplicación indicada, efecto analgésico inmediato, no manchar ni decolorar la herida y tener bajo costo.

MECANISMO DE ACCION

La composición crea una película coloidal transparente sobre la lesión cubriendo las terminales nerviosas (alivio del dolor), aislando del medio externo para prevenir contacto con sustancias nocivas, manteniendo la sequedad de la lesión y haciendo presión (efecto apósito) para crear un medio que permita eficaz y rápida regeneración celular; entre tanto la acción enzimática desinflama, debrida y limpia la zona.

El mercado de los productos disponibles para el manejo de las quemaduras y abrasiones superficiales es algo incierto, sustancias que no están diseñadas para seguir el curso de la fisiopatología de las lesiones y que simplemente refrescan, actúan como antibióticos tópicos o dan alivio temporal sin ser específicos en el alivio del dolor y de la inflamación.

El concepto básico de la composición de la presente invención es tratar con cada uno de sus componentes los puntos de la fisiopatología de las quemaduras: el dolor ocurre por la exposición en que quedan las terminaciones nerviosas y el gel crea una capa externa transparente que cubre la piel mientras ocurre el proceso natural y normal de epitelización. Dicha capa hace que este proceso se lleve a cabo más rápido porque las condiciones y el medio son mas adecuados (limpieza, debridamiento, protección).

La inflamación ocurre por los procesos fisiológicos de reacción al daño (vasodilatación, migración celular,

liberación de sustancias activas como histamina y serotonina) y es comprobada la eficiencia de la papaína y las enzimas en el tratamiento tópico y manejo de los procesos inflamatorios dérmicos.

Por lo tanto, se encontró que la combinación de sustancias barrera protectora-enzimática para buscar un manejo nuevo en el tratamiento de las quemaduras y abrasiones superficiales era ideal para dicho tratamiento.

COMPONENTES DE LA COMPOSICIÓN

a. La papaína. Es una enzima proteolítica vegetal de la *carica papaya* que hidroliza enlaces peptídicos, amídicos y estéricos de las proteínas.

Sus propiedades son tener una buena actividad proteolítica, buena termoestabilidad, es termosoluble, antiinflamatoria y tiene efecto debridante. En particular, tiene una actividad proteolítica entre pH 3 y pH 9, un amplio margen de termoestabilidad (hasta 70°C), es pobre en gérmenes y se disuelve fácilmente en agua, y es de efectividad alta en soluciones viscosas.

La papaína tiene muchos usos: sustancia digestiva que apoya o sustituye enzimas digestivas, uso antihelmíntico al destruir la cutícula proteica de vermes intestinales, industria del cuero, tabaco, textiles y suavizantes de carnes. En heridas y quemaduras presenta actividad proteolítica sobre tejidos muertos, sin atacar tejidos vivos, ocasionando depuración enzimática y óptima cicatrización. Tiene un inherente efecto antiinflamatorio y es combinable con ciertos antibióticos.

También se usa en bioquímica para romper enlaces y determinar estructuras químicas de otras proteínas (como la determinación de la Ig G humana.)

La papaína es una proteasa que cataliza la hidrólisis de esteres y péptidos y los aminoácidos más importantes que la componen son: triptófano, tirosina, fenil-alanina, histidina y arginina.

La papaína se utiliza preferiblemente en la composición en un rango entre 0,2 y 5% en peso de la composición, preferiblemente en una cantidad de 0,5% en peso de la composición.

b. La carboximetilcelulosa. Este componente es una resina sintética del ácido acrílico, espesante, emulsificante y coalescente de interfases (consistencia). Sus propiedades en la composición de la presente invención son las siguientes:

- Barrera protectora, o segunda piel que aísla la lesión mientras actúa la papaína.
- Da la estabilización necesaria, agentes filmógenos y fisiológicamente inertes,
- Buena barrera antibacteriana.

Este componente es un producto muy conocido y utilizado en varios campos de la producción industrial como: alimentos, textiles, detergentes, cosméticos, pinturas, adhesivos, cerámicas, pasta dental, cuero, etc. Se trata de un polímero aniónico derivado de la celulosa y con las siguientes propiedades:

- a. Disuelve fácilmente en agua fría o caliente.
- b. Actúa como agente espesante, agente de suspensión y estabilizador de suspensiones.

- c. Retiene el agua contribuyendo por lo tanto a la sequedad de la lesión subyacente.
- d. Actúa como agente filmógeno resistente a aceites, grasas y solventes orgánicos.
- e. Actúa como ligante y como coloide protector.
- f. Es agente de control reológico.
- g. Fisiológicamente inerte, propiedad esencial para el efecto buscado.

La solución de CMC no coagula con el calentamiento, solo disminuye su viscosidad al aumentar su temperatura por encima de los 40 grados, tiene una alta resistencia a los ataques microbiológicos y en almacenamiento prolongado se recomienda preservativos para evitar la disminución de la viscosidad y su degradación. Tiene estabilidad en un amplio margen de pH 4 a pH 9 siendo ideal el pH neutro.

El rango preferido de utilización de este componente es entre 1,0% y 4% en peso del gel de carboximetilcelulosa y el gel de carboximetilcelulosa se encuentra presente entre un 71,5% y 77,5% en peso de la composición.

c. CARBOPOL. Se trata de una resina sintética de alto peso molecular, polimerizada con un monómero hidrofóbico, obteniendo un polímero de cadenas entrecruzadas extraído del ácido acrílico o poliacrílico. Su nombre químico es carboxipolimetileno.

Se usa especialmente como espesante y emulsificante, su función es mantener homogenización de las preparaciones estabilizando sistemas emulsificados contra sedimentación o separación, absorbiendo la respectiva interfase (aceite-agua). El CARBOPOL al estabilizar y espesar emulsiones coalesce rápidamente la aplicación del producto dándole consistencia.

Sus ventajas son:

- a. Forma una barrera que protege la piel de nuevos potenciales irritantes externos.
- b. Limpia suciedad y remueve sustancias aceitosas indeseadas.
- c. Distribuye uniformemente el preparado sobre la piel.
- d. Acelera la estabilización del preparado.
- e. Es estable a temperatura ambiente durante dos años.
- f. Se necesitan bajas concentraciones de CARBOPOL para lograr el efecto deseado.
- g. Elimina la necesidad de jabones emulsificantes.
- h. Es translúcido y no produce ninguna irritación cutánea.
- i. En caso de caer a los ojos ocasionalmente puede ocurrir una muy leve irritación.
- j. No es tóxico al ingerirla.

Existen muchos tipos de carbopoles, los más importantes son carbopol 941, carbopol 940, carbopol 934, carbopol ultrez 10, carbopol etd-2020. Los polímeros de carbomero han sido usados para control reológico (agentes constructores de estructura) para lociones, cremas y geles. Las moléculas de polímeros poseen una capacidad única para incrementar la viscosidad de los líquidos en los cuales se hayan disueltas (dispersas) inclusive en concentraciones muy húmedas. Esto se debe a la voluminosa capacidad de expansión (absorción de agua) de los microgeles de carbómero.

La capacidad de un polímero de incrementar la viscosidad depende de su "viscosidad intrínseca". Las unidades en las que se expresa la "viscosidad intrínseca" son dL/g. Los factores que afectan la viscosidad intrínseca de un polímero carbómero son: pH, tipos de electrolitos y concentración de iones.

Las partículas de microgel en polímeros incrementan la viscosidad de una solución a través de dos mecanismos: 1) aumento de la viscosidad en proporción directa a la magnitud de hinchamiento del polímero, y 2) aumento de la viscosidad por rigidez del microgel.

El rango preferido de utilización de este componente en la composición es entre 1,5% y 2,5% en peso del gel de carbopol, y el gel de carbopol se encuentra presente en una cantidad entre 22 y 28% en peso de la composición.

Opcionalmente, la composición que comprende los tres componentes a., b. y c. anteriormente mencionados puede también comprender un analgésico con el propósito de bloquear la conducción nerviosa cuando se aplican localmente. La lidocaína es el anestésico local más estable y por lo tanto más empleado en la actualidad. Se usa en la actualidad en soluciones anestésicas tópicas y para mucosas, también se usa como anestésico inyectable, anestesia por infiltración y en cardiología como modificador del ritmo cardíaco. Se emplea en la composición en un rango que varía entre 1% y 5% en peso de la composición.

EJEMPLOS DE COMPOSICIONES PARA DIFERENTES TIPOS DE APLICACIONES

EJEMPLO 1

En una primera modalidad, la composición de la presente invención se prepara en tres etapas:

- a) Se prepara primero un gel de CARBOPOL, el cual se encuentra presente en la composición en un 25% en peso.
- b) Luego se prepara el gel de carboximetilcelulosa el cual se encuentra presente en la composición en un 74,5% en peso.

c) Finalmente se agrega la papaína en una cantidad de 0,5% en peso de la composición.

a. GEL DE CARBOPOL. Este gel se prepara de acuerdo a la siguiente composición:

Carbopol	2.00%
Trietanolamina	2.23%
Agua destilada	95.77%

Total gel de CARBOPOL 100.00%

b. GEL DE CARBOXIMETILCELULOSA. Este gel se prepara de acuerdo a la siguiente composición:

Carboximetilcelulosa Sódica	3.00%
Propil Parabeno	0.50%
Metil Parabeno	0.50%
Agua Destilada	96.00%

Total gel de carboximetilcelulosa 100.00%

c. PRINCIPIO ACTIVO. PAPAINA

PAPAINA 0.50%

Fórmula del lote estandarizado de fabricación: 5000 g

MATERIA PRIMA CANTIDAD

PAPAINA	25 Gramos
GEL DE CARBOPOL	1250 Gramos
GEL DE CARBOXIMETILCELULOSA SODICA	3725 Gramos
TOTAL MATERIAS PRIMAS	5000 Gramos

De acuerdo con los porcentajes establecidos anteriormente, se mostrará a continuación las cantidades necesarias para la elaboración de la composición objeto de la presente invención:

a. GEL DE CARBOPOL: 1250 g

MATERIA PRIMA CANTIDAD

Carbopol	25,0 Gramos
Trietanolamina	28,0 Gramos
Agua destilada	1198,0 Gramos
Total Materias Primas	1250,0 Gramos

b. GEL DE CARBOXIMETILCELULOSA SODICA: 3725 gr.

Carboximetil Celulosa Sódica	112,0 Gramos
Propil Parabeno	19,0 Gramos
Metil Parabeno	19,0 Gramos
Agua Destilada	3576,0 Gramos

c. PAPAINA 25 Gramos

2. Ejemplo del proceso de fabricación:

a. GEL DE CARBOPOL

1. Tome un recipiente de acero inoxidable de 2 kg de capacidad.
2. En el recipiente de acero inoxidable coloque el agua destilada.
3. Agregue lentamente la trietanolamina al recipiente.
4. Comience el proceso de agitación con un agitador de acero inoxidable.
5. Continúe la agitación mientras agrega lentamente el Carbopol.

6. Lleve a la mezcladora, agite a velocidad mínima por un tiempo aproximado de 15 minutos hasta disolver completamente y obtener un gel transparente.

b. GEL DE CARBOXIMETILCELULOSA

1. Tome un recipiente de acero inoxidable de 5 kg de capacidad.
2. En el recipiente de acero inoxidable coloque el agua destilada.
3. Agregue lentamente la carboximetilcelulosa al recipiente.
4. Comience el proceso de agitación con un agitador de acero inoxidable.
5. Continúe la agitación mientras agrega lentamente el propil parabeno.
6. Continúe la agitación mientras agrega el metil parabeno.
7. Lleve esta mezcla a calentamiento hasta que alcance una temperatura de 50 a 60°C agitando constantemente.
8. Descontinúe el calentamiento y continúe agitando hasta que la mezcla llegue a temperatura ambiente.
9. Lleve a la mezcladora y agite a velocidad mínima hasta que la mezcla se encuentre a una temperatura de 17°C.

c. PAPAINA

1. En el recipiente de acero inoxidable coloque el GEL DE CARBOPOL.
2. Agregue lentamente el GEL DE CARBOXIMETILCELULOSA al recipiente.
3. Comience el proceso de agitación con un agitador de acero inoxidable.
4. Continúe la agitación mientras agrega lentamente la PAPAINA.

EJEMPLO 2

En una segunda modalidad, se proporciona una composición que tiene los siguientes componentes:

- a. Primera sustancia: Se trata de una enzima proteolítica, en este caso la papaína derivada de la *carica papaya*, cuyas bondades debridantes y antiinflamatorias son utilizadas para el tratamiento de las lesiones.
- b. Segunda sustancia: se trata del CARBOPOL.
- c. Tercera sustancia: se trata de la sal sódica de carboximetilcelulosa.
- d. Cuarta sustancia: una droga anestésica local.

La composición o fórmula cuantitativa del producto se prepara en tres etapas y se describe de la siguiente manera:

- 1. GEL DE CARBOPOL 25%
- 2. GEL DE CARBOXIMETILCELULOSA 72,5%
- 2. LIDOCAINA 2.0%
- 3. PAPAINA 0.5%

la composición de la presente invención se prepara en tres etapas:

- a) Se prepara primero un gel de CARBOPOL, el cual se encuentra presente en la composición en un 25% en peso.
- b) Luego se prepara el gel de carboximetilcelulosa el cual se encuentra presente en la composición en un 72,5% en peso.
- c) Finalmente se agrega la papaína y la lidocaína en una cantidad de 0,5% y 2%, respectivamente, en peso de la composición.

a. GEL DE CARBOPOL. Este gel se prepara de acuerdo a la siguiente composición:

Carbopol	2.00%
Trietanolamina	2.23%
Agua destilada	95.77%
Total gel de CARBOPOL	100.00%

b. GEL DE CARBOXIMETILCELULOSA. Este gel se prepara de acuerdo a la siguiente composición:

Carboximetilcelulosa Sódica	3.00%
Propil Parabeno	0.50%
Metil Parabeno	0.50%
Agua Destilada	96.00%
Total gel de carboximetilcelulosa	100.00%

c. PRINCIPIO ACTIVO. PAPAINA

Papaína	0.50%
---------	-------

d. ANESTESICO.

Lidocaína	2.00%
-----------	-------

2. Ejemplo del proceso de fabricación:

a. GEL DE CARBOPOL

1. Tome un recipiente de acero inoxidable de 2 kg de capacidad.

2. En el recipiente de acero inoxidable coloque el agua destilada.
3. Agregue lentamente la trietanolamina al recipiente.
4. Comience el proceso de agitación con un agitador de acero inoxidable.
5. Continúe la agitación mientras agrega lentamente el Carbopol.
6. Lleve a la mezcladora, agite a velocidad mínima por un tiempo aproximado de 15 minutos hasta disolver completamente y obtener un gel transparente.

b. GEL DE CARBOXIMETILCELULOSA

1. Tome un recipiente de acero inoxidable de 5 kg de capacidad.
2. En el recipiente de acero inoxidable coloque el agua destilada.
3. Agregue lentamente la carboximetilcelulosa al recipiente.
4. Comience el proceso de agitación con un agitador de acero inoxidable.
5. Continúe la agitación mientras agrega lentamente el propil parabeno.
6. Continúe la agitación mientras agrega el metil parabeno.
7. Lleve esta mezcla a calentamiento hasta que alcance una temperatura de 50 a 60°C agitando constantemente.
8. Descontinúe el calentamiento y continúe agitando hasta que la mezcla llegue a temperatura ambiente.
9. Lleve a la mezcladora y agite a velocidad mínima hasta que la mezcla se encuentre a una temperatura de 17°C.

c. PAPAINA Y LIDOCAINA

1. En el recipiente de acero inoxidable coloque el gel de carbopol.

2. Agregue lentamente el gel de carboximetilcelulosa al recipiente.
3. Comience el proceso de agitación con un agitador de acero inoxidable.
4. Continúe la agitación mientras agrega lentamente la papaína y la lidocaína.

La preparación de la composición de la presente invención con clorhexidina y con urea es similar y sigue los mismos parámetros del procedimiento anteriormente descrito.

EJEMPLO 3

RESULTADOS CLINICOS COMPARATIVOS CON PRODUCTOS YA EXISTENTES

Se hizo una evaluación clínica del producto en la que se anotaron los datos del paciente, una breve anamnesis, una descripción de la lesión y un cuadro de monitoreo en tiempo con las variables DOLOR, INFLAMACION y EFECTO DEBRIDANTE.

Se investigó además la presencia de sobreinfecciones la cual fue negativa.

GRUPO DE ESTUDIO: 44 Pacientes con diagnóstico de quemadura o avulsión y que llenan los requisitos para aplicar la composición de la presente invención.

ESQUEMA DE ADMINISTRACION, DOSIS, VIA Y FRECUENCIA.

El producto en estudio es de aplicación exclusivamente cutánea, y una vez ocurrida la lesión se distribuye su aplicación en dosis tópicas de 2 horas modificables hasta observarse el proceso de renovación dérmica.

Se emplearon para el estudio comparativo la composición de la presente invención y aloe vera (sustancia derivada de la sábila, recomendada y publicitada para el manejo de quemaduras y de un aspecto similar a la composición de la presente solicitud), ambos en presentación de gel.

En este estudio no se usó ninguna crema antibiótica, ya que el objetivo no es lesiones infectadas o áreas donde ya hubo un proceso de crecimiento bacteriano.

La mayoría de las lesiones que se trataron, oscilaron entre 1 y el 10% de extensión excluyendo algunos pacientes a quienes se les aplicó la presente composición en quemaduras extensas hasta de 30%. Todas las lesiones fueron de primero y segundo grado referente a la profundidad, que son las susceptibles de mejorar con estos productos.

No se presentaron complicaciones de importancia, algunas quemaduras tratadas con Aloe Vera siguieron un curso infeccioso frecuente en estas lesiones.

Los productos se aplicaron de acuerdo con los siguientes tiempos de evaluación:

- 0 Horas: Evaluación clínica inicial.
- 6 Horas: Es el intervalo en el que son más floridos los síntomas de estas lesiones específicas.
- 24 Horas: A este tiempo toda lesión de primero y segundo grado de quemadura y de extensión pequeña, en su curso natural se estabiliza la sintomatología, empezando su resolución.
- 72 Horas: Este tipo de lesiones por curso normal y natural de las mismas están en recuperación con ausencia en un alto porcentaje de los signos y síntomas.

ANALISIS RESULTADOS CON ALOE VERA:

Como coadyuvante en la sintomatología inicial, refresca, calma y, formando parte de las medidas generales, tiene algún grado de eficiencia sin ser el producto ideal con respecto a la evolución de las mismas.

El concepto de los pacientes en general es "refrescante, bueno" y colabora al confort inicial de la lesión, mientras que en las horas subsiguientes no tiene ningún tipo de incidencia clínica, todo relacionado con la evolución natural de la lesión, su extensión, profundidad y localización. El 50% de los pacientes lo considera un buen producto, entre bueno y excelente 10% y regular 12%.

Los conceptos de los médicos son buenos en general 52%, mejora la comodidad del paciente, excelente 10% y un 30% no da mayor inflamación. Gran parte de los informes médicos manifiesta la persistencia de las molestias de dolor e inflamación y un carácter acuoso del Aloe.

EVOLUCION DEL DOLOR:

La mayoría de los pacientes tenía dolor intenso al momento de su evaluación inicial.

A las 6 horas del manejo con el Aloe el dolor había disminuido en porcentaje aunque algunos persistían con dolor intenso (13%.)

A las 24 horas: aun se reportan pacientes con dolor moderado a leve y el 70% sin dolor.

A las 72 horas: 5% de pacientes con dolor moderado, 18% leve y 77% sin dolor.

EVOLUCION DE LA INFLAMACION:

La mayoría de las lesiones fueron pequeñas.

A las 6 horas: Un paciente tiene inflamación intensa y el 33% tiene inflamación leve.

A las 24 horas: Persiste la inflamación leve 30% y moderada en casi el 50% del grupo.

A las 72 horas todavía se reporta inflamación leve en el 36% de los casos.

EVOLUCION DE LA LIMPIEZA: No significativos.

ANALISIS DE RESULTADOS CON LA COMPOSICIÓN DEL EJEMPLO 1:

El concepto emitido por los pacientes con respecto al producto es en grado superlativo y excelente en un 48%, bueno 42%, 10 % de los pacientes no emitió concepto, no hay conceptos regulares. Se reporta en algunos casos leve molestia a la aplicación y un rápido alivio del dolor en todo el estudio. La epitelización y desinflamación ocurren en muy corto tiempo.

Los conceptos de los médicos son igualmente en grado superlativo, muy bueno y excelente 32% y bueno 46%; magnífica analgesia, producto eficaz, fácil de manejar y usado en áreas más extensas y graves.

EVOLUCIÓN DEL DOLOR CON LA COMPOSICIÓN DEL EJEMPLO 1:

A las 6 horas: El 35% de los pacientes tiene dolor intenso en la hora cero, a las seis horas este porcentaje baja al 3%.

A las 24 horas: El dolor es leve y el 87 % no tiene dolor.

A las 72 horas: Solo el 3% de los pacientes tiene leve grado de dolor y el 89% no reporta dolor.

EVOLUCION DE LA INFLAMACION CON LA COMPOSICIÓN DEL EJEMPLO 1:

A las 6 horas: Un paciente con inflamación intensa, inflamación leve 35% y no hay 46%.

A las 24 horas: Solo un paciente reporta inflamación intensa, la mayoría (78%) no tiene inflamación.

A las 72 horas: el 2% reporta inflamación moderada y el 85% no presenta inflamación.

Estos resultados confirman la efectividad del producto sobre dolor e inflamación. Como se puede apreciar, las composiciones objeto de la presente invención tienen los efectos analgésicos, protector, debridante, y anti-inflamatorio superiores a lo conocido en el arte previo.

Los anteriores ejemplos no son limitativos del alcance de la presente invención y el alcance de la misma está determinada por las reivindicaciones que a continuación se presentan.

REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica en forma de gel para el tratamiento de quemaduras de la piel que comprende:
 - a. Un primer gel de barrera protectora a la piel que comprende un agente espesante y un agente emulsificante en un vehículo acuoso;
 - b. Un segundo gel de barrera protectora a la piel que comprende un segundo agente espesante, un agente preservativo, en un vehículo acuoso; y
 - c. un principio activo con actividad proteolítica.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el principio activo es papaína.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 que además comprende un agente anestésico.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3 en donde dicho agente anestésico es lidocaína y se encuentra presente en un rango entre 1 y 5% en peso de la composición.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde dicho primer espesante consiste en carboxipolimetileno en una cantidad entre 1,5 y 2,5% en peso de dicho primer gel.
6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde dicho segundo agente espesante es carboximetilcelulosa sódica en una cantidad entre 1% y 4% en peso de dicho segundo gel.

7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el primer gel está presente en una cantidad entre 22% y 28% en peso de la composición, dicho segundo gel está presente en una cantidad entre 71,5% y 77,5% en peso de la composición y el principio activo está presente en una cantidad entre 0,2% y 5% en peso de la composición.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3 en donde el primer gel está presente en una cantidad entre 22% y 28% en peso de la composición, dicho segundo gel está presente en una cantidad entre 71,5% y 77,5% en peso de la composición, el principio activo está presente en una cantidad entre 0,2% y 5% en peso de la composición y el agente anestésico está presente en una cantidad entre 1% y 5% en peso de la composición.
9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el agente emulsificante en dicho primer gel es trietanolamina.
10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el agente preservativo es una mezcla de metil parabeno y propil parabeno.
11. Una composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3 que adicionalmente contiene clorhexidina y/o urea en una cantidad farmacéuticamente efectiva.
12. Un método para tratar lesiones cutáneas que comprende aplicar sobre la lesión en la piel de una persona que lo requiera, una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11.

13. El uso de la composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 para el tratamiento local de quemaduras, abrasiones, eritemas, eccemas, infecciones herpéticas, avulsiones, úlceras superficiales y lesiones cutáneas que causen esfacelo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 03/01295

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ A61K 38/48, A61K 35/78, A61K 7/48, A61P17/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, WPI, X-FULL, MEDLINE, CIBEPAT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5024838 A (PARRILLA V.) 18.06.1991. Abstract, claims 1,3,7; column 1, lines 1, lines 6-8; column 3, lines 4-51.	1,2,6,7,13
A	WO 0037037 A (DOSCH, H. v col.) 29.06.2000. Abstract, Claims 1, 7 & 8; page 10, lines 9-17.	1,6,7,13
X	WO 9320838 A (RUFELD, INC.) 28.10.1993 Page 1, lines 1-8; page 5.	1,13
A	WO 9853850 A (L.R.R. & D. ; ROSENBERG, L.) 03.12.1998 Claims 1,5.	1,2,13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16th October 2003 (16.10.2003)

Date of mailing of the international search report

8th January 2004 (08.01.2004)

Name and mailing address of the ISA/

S.P.T.O.

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 03/01295

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0498532 A (E.R.SQUIBB & SONS,INC.) 12.08.1992. Claims 1 & 2.	
A	US 2917433 A (BENJAMIN GOLDMAN) 15.12.1959. Example.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB 03/01295

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 13 relates to a method for treatment of the human body by therapy. The search was carried out and was based on the stated effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 03/01295

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5024838 A	18.06.1991	MX 164619 B	09.09.1992
WO 0037037 A	29.06.2000	US 2003045576 A US 6469066 B EP 1140001 A AU 1763100 A	06.03.2003 22.10.2002 10.10.2001 12.07.2000
WO 9320838 A	28.10.1993	MX 9302286 A EAU 4104093 A	31.03.1994 18.11.1993
WO 9853850 A	03.12.1998	US 200307250 A JP 2002501525 T T EP 0983085 A AU 7448198 A US 2917433 A	17.04.2003 15.01.2002 08.03.2000 30.12.1998 15.12.1959
EP 0498532 A	12.08.1992	NONE	
US 2917433 A	15.12.1959	NONE	

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/IB 03/01295

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ A61K 38/48, A61K 35/78, A61K 7/48, A61P17/02

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, WPI, X-FULL, MEDLINE, CIBEPAT

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	US 5024838 A (PARRILLA V.) 18.06.1991. Resumen, reivindicaciones 1,3,7; columna 1, líneas 6-8; columna 3, líneas 4-51.	1,2,6,7,13
A	WO 0037037 A (DOSCH, H. y col.) 29.06.2000. Resumen; reivindicaciones 1, 7 y 8; página 10, líneas 9-17.	1,6,7,13
X	WO 9320838 A (RUFELD, INC.) 28.10.1993 Página 1, líneas 1-8; página 5.	1,13
A	WO 9853850 A (L.R.R. & D. ; ROSENBERG, L.) 03.12.1998 Reivindicaciones 1,5.	1,2,13

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 16 Octubre 2003 (16.10.2003)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

08 ENE 2004 08.01.04

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

Funcionario autorizado

E. Albarrán

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
nº de fax +34 91 3495304

nº de teléfono +34 91 349 55 95

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n.º 11

PCT/IB 03/01295

C (Continuación).

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n.º
A	EP 0498532 A (E.R.SQUIBB & SONS,INC.) 12.08.1992. Reivindicaciones 1 y 2.	1,2,13
A	US 2917433 A (BENJAMIN GOLDMAN) 15.12.1959. Ejemplos	1,2,11,13

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ IB 03/01295

Recuadro I Observaciones cuando se estime que algunas reivindicaciones no pueden ser objeto de búsqueda (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

De conformidad con el artículo 17.2.a), algunas reivindicaciones no han podido ser objeto de búsqueda por los siguientes motivos:

1. ☒ Las reivindicaciones n°s: 13
se refieren a un objeto con respecto al cual esta Administración no está obligada a proceder a la búsqueda, a saber:
La reivindicación 13 se refiere a un método de tratamiento terapéutico aplicado al cuerpo humano. La búsqueda se ha realizado en base a los efectos de la composición.
2. ☐ Las reivindicaciones n°s:
se refieren a elementos de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos, de tal modo que no pueda efectuarse una búsqueda provechosa, concretamente:
3. ☐ Las reivindicaciones n°s:
son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de conformidad con los párrafos segundo y tercero de la regla 6.4.a).

Recuadro II Observaciones cuando falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)

La Administración encargada de la Búsqueda Internacional ha detectado varias invenciones en la presente solicitud internacional, a saber:

1. ☐ Dado que todas las tasas adicionales han sido satisfechas por el solicitante dentro del plazo, el presente informe de búsqueda internacional comprende todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda.
2. ☐ Dado que todas las reivindicaciones que pueden ser objeto de búsqueda pueden serlo sin un esfuerzo particular que justifique una tasa adicional, esta Administración no ha invitado al pago de ninguna tasa de esta naturaleza
3. ☐ Dado que tan sólo una parte de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha dentro del plazo por el solicitante, el presente informe de búsqueda internacional comprende solamente aquellas reivindicaciones respecto de las cuales han sido satisfechas las tasas, concretamente las reivindicaciones n°s:
4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales solicitadas ha sido satisfecha por el solicitante dentro de plazo. En consecuencia, el presente informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer término en las reivindicaciones, cubierta por las reivindicaciones n°s:

Indicación en cuanto a la reserva

- ☐ Las tasas adicionales han sido acompañadas de una reserva por parte del solicitante.
- ☐ El pago de las tasas adicionales no ha sido acompañado de ninguna reserva.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ IB 03/01295

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 5024838 A	18.06.1991	MX 164619 B	09.09.1992
WO 0037037 A	29.06.2000	US 2003045576 A US 6469066 B EP 1140001 A AU 1763100 A	06.03.2003 22.10.2002 10.10.2001 12.07.2000
WO 9320838 A	28.10.1993	MX 9302286 A EAU 4104093 A	31.03.1994 18.11.1993
WO 9853850 A	03.12.1998	US 200307250 A JP 2002501525 T T EP 0983085 A AU 7448198 A US 2917433 A	17.04.2003 15.01.2002 08.03.2000 30.12.1998 15.12.1959
EP 0498532 A	12.08.1992	NINGUNO	
US 2917433 A	15.12.1959	NINGUNO	